Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses
Bethanien für die Grafschaft Moers, 4130 Moers
Direktor: Prof. Dr. med. G. Worth

WIRKUNG VON STICKSTOFFDIOXID (NO_2), OZON (O_3) UND SCHWEFELDIOXID (SO_2) AUF DIE LUNGENFUNKTION DES GESUNDEN MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Wolfgang Fries
aus Höxter
1977

1978

Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses
Bethanien für die Grafschaft Moers, 4130 Moers
Direktor: Prof. Dr. med. G. Worth

WIRKUNG VON STICKSTOFFDIOXID (NO_2), OZON (O_3) UND SCHWEFELDIOXID (SO_2) AUF DIE LUNGENFUNKTION DES GESUNDEN MENSCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Wolfgang Fries
aus Höxter
1977

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. G. von Nieding

Korreferent: Professor Dr. med. Gustav Schäcke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 14. 8. 1978

Die Dissertation wurde im Rahmen des Forschungsprogramms "Umweltschutz" der Europäischen Gemeinschaften und durch das Bundesministerium des Inneren im Rahmen des Umweltprogramms der Bundesregierung finanziell gefördert.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
2.	METHODIK	6
2.1	Probanden	6
2.2	Benutzte Konzentrationen	7
2.3	Expositionskammer und Expositionsmodus	7
2.3.1	Expositionskammer	7
2.3.2	Expositionsmodus	8
2.4	Lungenfunktionsparameter,-analyse und Normwerte	8
2.4.1	Atemmechanische Größen	8
2.4.1.1	Strömungswiderstände in den Atemwegen = totale Resistance (R_t)	8
2.4.1.2	Thorakales Gasvolumen (TGV)	8
2.4.2	Gasaustauschgrößen	9
2.4.2.1	Arterieller O_2-Partialdruck (PaO_2)	9
2.4.2.2	Alveolarer O_2-Partialdruck (PAO_2)	9
2.4.2.3	Alveolo-arterielle O_2-Druckgradienten ($AaDO_2$)	10
2.4.2.4	Arterieller Kohlensäurepartialdruck ($PaCO_2$)	10
2.4.2.5	Alveolarer CO_2-Partialdruck ($PACO_2$)	10
2.4.2.6	Arterio-alveolare CO_2-Druckdifferenz ($aADCO_2$)	10
2.4.2.7	Arterieller pH-Wert (pHa)	11
2.5	Analyse von NO_2, O_3 und SO_2	11
2.5.1	Analyse von NO_2	11
2.5.2	Analyse von O_3	11
2.5.3	Analyse von SO_2	12
2.6	Hintergrund-Konzentrationen von NO_2, O_3, SO_2 und Gesamtstaub	12
2.7	Schadgas-Dosierung	13
2.8	Statistische Auswertung	13
2.9	Verwendete Symbole	14

		Seite
3.	ERGEBNISSE	15
3.1	Kontrollen	15
3.2	Exposition gegenüber 5 ppm NO_2	15
3.3	Exposition gegenüber 0,1 ppm O_3	16
3.4	Exposition gegenüber 5 ppm SO_2	17
3.5	Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 0,1 ppm O_3	17
3.6	Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 5 ppm SO_2	17
3.7	Exposition gegenüber NO_2 + O_3 + SO_2 in MAK-Wert-Konzentration	18
3.8	Exposition gegenüber NO_2 + O_3 + SO_2 in MIK-Wert-Konzentration	18
4.	DISKUSSION	18
5.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	24
6.	ZUSAMMENFASSUNG	26
7.	LITERATUR	29
8.	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	37

1. EINLEITUNG

Chronische Atemwegserkrankungen wie Bronchitis und Lungenemphysem stehen heute in der Bundesrepublik mit an der Spitze der Erkrankungen, die zu Erwerbsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung führen. Dieser Trend ist in allen industrialisierten Ländern zu beobachten. Neben krankheitsverursachenden Faktoren in der Arbeitswelt (z.B. beim Plasmaschneiden, Schweißen und bei der Hochofenarbeit) und im privaten Bereich (insbesondere Rauchen), gibt es zunehmend Beweise dafür, daß auch die allgemeine Luftverschmutzung zur Entstehung chronischer Atemwegserkrankungen beiträgt.

Dabei kommen dem stark oxidierenden Stickstoffdioxid (NO_2) und Ozon (O_3) sowie dem reduzierenden Schwefeldioxid (SO_2) wegen ihrer Aggressivität bzw. wegen ihres mengenmäßigen Auftretens eine besondere Bedeutung zu: Im Bereich der Bundesrepublik werden u.a. jährlich etwa 4 Mio. t Schwefeldioxid und 2 Mio. t Stickoxide (NO_x) emittiert (61). Im Arbeitsplatzbereich können z.B. am Hochofen oder bei Anwendung bestimmter Schweißverfahren in Atemhöhe SO_2-Konzentrationen von 50 ppm bzw. O_3-Konzentrationen von bis zu 1.0 ppm gemessen werden (10), die die jeweiligen MAK-Werte um ein Vielfaches überschreiten. Im Tabakrauch finden sich NO_2-Konzentrationen bis zu 120 ppm (7,25).

Nicht nur die Toxizität der einzelnen Luftschadstoffe, sondern auch ihre mögliche additive oder synergistische Wirkung ist von großem Interesse, da dies mehr den realen Expositionsverhältnissen am Arbeitsplatz und in der Umwelt entspricht. Tierexperimentelle Untersuchungen mit luftverunreinigenden Schadstoffen wie NO_2 und O_3 haben gezeigt, daß die chronische Inhalation im MAK-Wert-Bereich zu bedeutsamen emphysematösen Veränderungen führt (6, 11, 21, 22, 51, 52, 53), während SO_2 solche Wirkungen nicht oder nur in höheren Konzentrationen zu haben scheint (14).

Experimentelle Untersuchungen am Menschen sind aus ethischen Gründen beschränkt auf MAK-Wert-Konzentrationen oder den Bereich darunter; es ist in Diskussion, ob derartige Untersuchungen

auch an besonders empfindlichen Probandengruppen wie z.B. Asthmatikern oder Bronchitikern durchgeführt werden können, die im Bereich der Umwelthygiene besonders des Schutzes durch sichere Grenzwerte bedürfen.

Der Vergleich von Veröffentlichungen über Wirkungen von Kurzzeit-Expositionen gegenüber NO_2, O_3 und SO_2 deutet darauf hin, daß diese Schadgase in MAK-Wert- oder höheren Konzentrationen nachteilig auf die Lungenfunktion wirken (3, 4, 18, 19, 20, 24, 26, 29, 31, 36, 37, 38, 40); SO_2 scheint eine synergistische Wirkung zu haben, wenn es mit anderen Schadgasen kombiniert wird (3, 29).

Wegen fehlender Standardisierung der bisher vorliegenden Untersuchungen u.a. in Bezug auf den Expositionsmodus, die Expositionszeit und angewendete funktionsanalytische Verfahren ist es jedoch häufig schwierig, einzelne Arbeiten über die Wirkung von Schadgasen zu vergleichen: Dieser Punkt muß beachtet werden, wenn aufgrund der bisher vorliegenden Daten Dosis-/Wirkungsbeziehungen abgeleitet werden sollen.

Ziel der Untersuchungen war es, unter kontrollierten Laborbedingungen die Kurzzeitwirkungen von NO_2, O_3 und SO_2 allein und in Kombination auf pulmonale Funktionsgrößen des gesunden Menschen zu untersuchen. Dabei waren die äußeren Versuchsbedingungen weitestgehend mit 2 anderen Untersuchungszentren (HACKNEY, Rancho Los Amigos Hospital, Downey, Cal. USA und BATES, McGill University, Montreal, Kanada) abgestimmt.

2. METHODIK

2.1 Probanden

Es wurden 11 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 23 und 38 Jahren untersucht (Tabelle 1); zwei der Probanden waren Raucher. Weder anamnestisch noch klinisch lagen Hinweise auf eine Herz- oder Lungenerkrankung vor. Das Röntgenbild der Lunge war bei allen unauffällig.

Zwei der 11 Probanden (Nr. 4 und 7) waren Allergiker. Bei ihnen lag ein Heuschnupfen ohne Asthma bronchiale bei Allergie gegenüber Gräserpollen vor. Zur Ausschaltung bekannter circadianer Schwankungen von Lungenfunktionsgrößen erfolgte die Untersuchung der Lungenfunktion bei allen Probanden jeweils zur gleichen Tageszeit, wobei die unter 2.4 aufgeführten Funktionsgrößen jeweils 3 mal gemessen wurden.

2.2 Benutzte Konzentrationen (Tabelle 2)

Der experimentelle Teil der Untersuchung umfaßte:

1. 2 Kontrollserien
2. Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 (9 mg/m^3) 1)
3. Exposition gegenüber 5 ppm SO_2 (13 mg/m^3) 1)
4. Exposition gegenüber 0,1 ppm O_3 (0,2 mg/m^3) 1)
5. Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 5 ppm SO_2 1)
6. Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 0,1 ppm O_3 1)
7. Exposition gegenüber NO_2 + O_3 + SO_2 (MAK) 1)
8. Exposition gegenüber NO_2 + O_3 + SO_2 (MIK) 2)

1) Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (60)

2) Maximale Immissions-Konzentration (Kurzzeitwert = 24 h - Mittelwert) (62)

2.3 Expositionskammer und Expositionsmodus

2.3.1 Expositionskammer (Abbildung 1)

Die Expositionskammer war 8 m^3 groß und bestand aus MACROLON (R). Sie wurde über ein Raumklimagerät (WEISS, Gießen Typ RB 700) konstant auf 22 °C Temperatur und 55 % relative Luftfeuchte geregelt. Der Luftumsatz war so geregelt, daß ein kompletter Luftaustausch in der Kammer etwa alle 3 Minuten erreicht wurde. (Schema: Abbildung 1).

2.3.2 Expositionsmodus

Jeweils 2 Probanden hielten sich für 4 Stunden in der Kammer auf. Der Expositionszyklus umfaßte 3 Phasen.

1.) Vorphase (1 Stunde) zur Adaptation an die veränderten Umweltbedingungen (Temperatur und Feuchte) und zur Gewinnung der unter 2.4 aufgeführten Lungenfunktionsausgangswerte.

2.) Expositionsphase von 2 Stunden mit intermittierender leichter Ergometerarbeit zur Verdopplung des Atemminutenvolumens (4 x 15 Minuten ca. 75 Watt), um die Bedingungen am Arbeitsplatz zu simulieren.

3.) Erholungsphase von 1 Stunde.

Untersuchungsbeginn war jeweils nachmittags 5 Uhr.

2.4 Lungenfunktionsparameter, -analyse und Normwerte

2.4.1 Atemmechanische Größen

2.4.1.1 Strömungswiderstände in den Atemwegen = totale Resistance (R_t)

Die totale Resistance wurde nach ULMER (56) aus der Neigung der Verbindungslinie zwischen den Druckextrempunkten des Druck-Strömungsdiagramms bestimmt (volumenkonstanter, elektronisch feuchte- und temperaturkompensierter [= FT-Kompensation] Ganzkörperplethysmograph, Eigenbau analog zum Siemens-Ganzkörperplethysmographen SIREGNOST FD 91).

Gleichzeitig wurde das intrathorakale Gasvolumen (s.2.4.1.2.) bestimmt, um die funktionelle Residualkapazität (FRC) beurteilen zu können, bei der R_t gemessen wurde. Die bei höherer Atemfrequenz zu beobachtende Phasenverschiebung zwischen Druck- und Strömungssignal (verursacht durch den Fleisch'schen Pneumotachographen) kann dabei durch die eine Atmung mit normaler Frequenz erlaubende FT-Kompensation vermieden werden.

Aus 3 Einzelmessungen wurde der arithmetische Mittelwert berechnet. Von AMREIN et.al. (1) wird der Sollbereich mit 1.8 ± 1.2 cm $H_2O/(l/s)$ angegeben; der Bereich darüber bis 3.5 cm $H_2O/(l/s)$ gilt allgemein als Grenzbereich, Werte ab 3.6 cm $H_2O/(l/s)$ gelten als sicher pathologisch. Gerade die Bestimmung der Resistance hat sich in Zusammenhang mit dem Wirkungsnachweis inhalativer Noxen als sensibler funktionsanalytischer Parameter erwiesen (4,30,37,38).

2.4.1.2 Intrathorakales Gasvolumen (IGV)

Das IGV wurde ganzkörperplethysmographisch bestimmt. Aus je 3 Versuchen wurde der arithmetische Mittelwert gebildet, der mit dem nach der Formel von ULMER et.al. (56) berechneten Sollwert verglichen wurde:

IGV (ml) = (29.9 x Größe (cm - 1358) - (15.93 x Gewicht (kg)) + (9.4 x Alter (Jahre))

Das ganzkörperplethysmographisch bestimmte IGV (55,56) entspricht dem nach normaler Exspiration in der Lunge verbleibenden Luftvolumen und somit der funktionellen Residualkapazität unter der Voraussetzung, daß alle lufthaltigen intrathorakalen Räume mit der Außenluft in Verbindung stehen.

2.4.2 Gasaustauschgrößen

2.4.2.1 Arterieller O_2-Partialdruck (PaO_2)

Der arterielle O_2-Partialdruck wurde polarographisch im Mikroverfahren mittels einer Platin-Elektrode (ESCHWEILER) aus dem Blut des hyperämisierten Ohrläppchen am sitzenden Probanden bestimmt. Das Kapillarblut wurde als repräsentativ für arterielles Blut angesehen, da nachgewiesen werden konnte, daß der O_2-Partialdruck im hyperämisierten Ohrläppchenblut und im durch Punktion der Arteria brachialis gewonnenen Blut in Norm- und Hypoxie eine sehr gute Übereinstimmung zeigt (32). Aus je 3 Einzelbestimmungen wurde der arithmetische Mittelwert gebildet und für den Vergleich herangezogen. Als Sollwertformel wurde die von ULMER et. al. (56) angegebene Formel

PaO_2 (mm Hg) = 109,4 - 0,26 x Alter - 0,098 x Broca $\pm$ 14,14

benutzt, die nach Subtraktion der Standardabweichung den unteren Grenzwert angibt.

2.4.2.2 Alveolarer O_2-Partialdruck (PAO_2)

Die Sauerstoffpartialdrucke wurden während In- und Expiration fortlaufend massenspektrometrisch analysiert (M3, Varian MAT). Aus den endexspiratorischen Werten mehrerer Atemzüge wurde dann der alveolare Sauerstoffpartialdruck berechnet.

Neben der Berechnung der alveolo-arteriellen Druckgradienten dienten die kontinuierlich gemessenen alveolaren O_2- und CO_2-Partialdrucke zur Überwachung des "steady state" während der Blutabnahme für die PaO_2-Bestimmung.

2.4.2.3 Alveolo-arterielle O_2-Druckgradienten ($AaDO_2$)

Für die sich aus der Differenz von endexspiratorischem und arteriellem O_2-Partialdruck ergebenden O_2-Druckgradienten besteht eine Altersabhängigkeit; er liegt bei den Probanden der untersuchten Altersgruppe unter 25 mmHg. Nach SMIDT et.al. (49) berechnet sich der Sollwert für die $AaDO_2$ nach der Formel

$AaDO_2$ (mmHg) = 8.8 + 0,002 x Alter^2.

2.4.2.4 Arterieller Kohlensäurepartialdruck ($PaCO_2$)

Der arterielle Kohlensäurepartialdruck wurde potentiometrisch mittels einer Glaselektrode ebenfalls aus dem hyperämisierten Ohrläppchenblut bestimmt; die Normwerte für den $PaCO_2$ liegen bei normalem pH-Wert (s. 2.4.2.7) zwischen 36 und 44 mm Hg.

2.4.2.5 Alveolarer CO_2-Partialdruck ($PACO_2$)

Der CO_2-Partialdruck wurde während In- und Exspiration fortlaufend massenspektrometrisch bestimmt. Wie beim PAO_2 wurde dann aus den endexspiratorischen Werten mehrerer Atemzüge der alveolare Kohlensäurepartialdruck berechnet.

2.4.2.6 Arterio-alveolare CO_2-Druckgradienten ($aADCO_2$)

Für die sich aus der Differenz von arteriellem und alveolarem CO_2-Partialdruck ergebenden arterio-alveolaren CO_2-Druckgradienten, die 4 mm Hg nicht überschreiten sollten, besteht kaum eine Altersabhängigkeit.

2.4.2.7 Arterieller pH-Wert (pHa)

Der arterielle pH-Wert wurde mittels einer Glaselektrode aus hyperämisiertem Ohrläppchenblut bestimmt. Auch er ist unabhängig von den üblichen Einflußgrößen; der Normbereich liegt zwischen 7.36 und 7.44.

2.5 Analyse von NO_2, O_3 und SO_2

2.5.1 Analyse von NO_2

Für die fortlaufende NO_2-Analyse wurde das von BREUER (8) entwickelte coulorimetrische Analysengerät "PICOS" (Fa. HARTMANN & BRAUN) verwendet. Das Gerät wurde vorher und in bestimmten Zeitabständen nach dem coulorimetrischen Verfahren nach SALTZMANN (45) geeicht und überprüft.

2.5.2 Analyse von O_3

Die Analyse des O_3 erfolgte mit dem für O_3 hochspezifischen und auch technisch zuverlässigen Photolumineszenz-Verfahren (63). Die meisten mit derartigen Untersuchungen befaßten Laboratorien verwenden diese Methode. Die Geräte haben eine sehr kurze Ansprechzeit, was wegen der besseren Steuerung der Dosierung für experimentelle Untersuchungen am Menschen wichtig ist.

In einer Vergleichsstudie wurden zunächst drei neue Photolumineszenz-Analysatoren des gleichen Herstellers mit manuellen und anderen automatischen Verfahren getestet. Die Resultate zeigten, daß jedes Gerät trotz der Eichung durch den Hersteller und der mitgelieferten Eichkurven und Daten unterschiedliche Ozonkonzentrationen für die gleiche Luft/Ozonmischung aufwies (47). Erst nach erneuter Eichung nach der Kaliumjodidmethode (63) und nach Vergleichsmessungen mit dem Indigosulfonsäure- (64) und Dipyridyläthylen-Verfahren (28) waren die analytischen Ergebnisse akzeptabel.

Wie das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, sollten Photolumineszenz-Analysatoren (63) nur in Verbindung mit den erwähnten manuellen, naß-chemischen Verfahren benutzt werden.

2.5.3 Analyse von SO_2

Die SO_2-Konzentrationen in der Expositionskammer wurden mit einem "Total Sulfur-Analysator" (BENDIX CORPORATION) überwacht. Da das zugrund liegende analytische Verfahren nicht ganz spezifisch für SO_2 ist, wurde ein "H_2S-Abschneider" (BENDIX CORPORATION) dem Analysengerät vorgeschaltet. Zusätzlich wurden die SO_2-Konzentrationen manuell nach der standardisierten Methode von WEST und GAEKE (58) kontrolliert.

2.6 Hintergrundkonzentrationen von NO_2, O_3, SO_2 und Gesamtstaub

Die Hintergrundkonzentrationen für die Schadgase NO_2, SO_2 und O_3 wurden mehrfach (3x) unter Versuchsbedingungen bestimmt; die Messungen ergaben einen mittleren Wert von < 10 ppb für NO_2 und < 20 ppb für SO_2. Für O_3 gab es keinen messbaren Hintergrund.

Die Gesamtschwebestaubmenge wurde mit einem handelsüblichen Probenahmegerät (Typ GRAVICON, SARTORIUS) bestimmt. Die mit dem ANDERSON-Impaktor gemessene Teilchengrößenverteilung zeigte ein Maximum im Größenbereich von 2 µ und ein zweites, deutlich weniger ausgeprägtes Maximum bei sehr kleinen Teilchengrößen von 1 µ. Die Hintergrundkonzentration des Gesamtstaubes betrug 0,15 mg/m^3.

Dieser Staub war zu 90% Abrieb von sogenannten 'Raschig-Ringen' (= Keramikröhrchen) der Befeuchtungsanlage; der restliche Anteil war von außen in die Kammer eingebrachter 'Inertstaub'.

Die mit den o.g. Methoden nachgewiesenen Hintergrundkonzentrationen sind Mittelwerte aus 3 Messungen an verschiedenen Tagen, die unter den gleichen Bedingungen wie bei den Expositionsversuchen gewonnen wurden.

2.7 Schadgas-Dosierung

Nach Abbildung 1 erfolgte die Herstellung des Schadgas-Raumluftgemisches beim NO_2 durch Verdünnung eines Gasgemisches aus 5000 ppm NO_2 in synthetischer Luft. SO_2 wurde nach entsprechender Vorverdünnung von 100% SO_2 dosiert. Die Herstellung des O_3-Gemisches erfolgte nach dem Prinzip der "stillen Entladung" mit einem Ozonisator (DR. STARCK & CO, Siegburg). Die Dosierung erfolgte in den Zuluftstrom des Klimagerätes, wobei die Ableitung über ein Prallblech zu einer intensiven Durchmischung der Schadgase mit der Zuluft führte. Analysen der Kammerluft an verschiedenen Stellen ergaben eine gleichmäßige Verteilung der Schadgase über die Kammer.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte durch Vergleich von Paardifferenzen nach WILCOXON (59), wobei die Null-Hypothese (= keine Schadgas-Wirkung) einseitig getestet wurde. Um die Aussagekraft des Testes zu erhöhen, wurden Abnahmen des PaO_2 unter 5 mm Hg und Zunahmen der Atemwegswiderstände unter 0,5 cm $H_2O/(l/s)$ als Null angesehen (Auswertungsmodus I).

Nachdem auf diese Weise Unterschiede im Vergleich mit den Ausgangswerten oder den Kontrollserien statistisch geprüft worden waren, wurden diese Unterschiede nochmals unter der Bedingung geprüft, daß der individuelle Streubereich ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) der Strömungswiderstände in den Atemwegen und des arteriellen O_2-Partialdruckes zusätzlich um 0,5 cm $H_2O/(l/s)$ für R_t und um 5 mm Hg für den PaO_2 verlassen werden mußte (Auswertungsmodus II). Der individuelle Streubereich (42) wurde für jeden Probanden aus den Ausgangswerten der 9 aufeinanderfolgenden Untersuchungsserien berechnet. Diese im Vergleich zu einer vorläufigen Auswertung (41) unterschiedliche Betrachtungsweise mit Anlegen unterschiedlich scharfer Kriterien an dieselben Meßdaten soll auf die Problematik bei der Bewertung von Veränderungen innerhalb des Normbereiches von Lungenfunktionsgrößen (s. 2.4.1 und 2.4.2) hindeuten; dabei läßt die Verwendung strengerer Kriterien eine sicherere Aussage über die akute Wirkung von inhalativen Noxen wie NO_2, SO_2 und O_3 zu. Für die Festlegung eines Schwellenwertes ist dieses Verfahren allerdings weniger geeignet.

2.° Verwendete Symbole

IGV	(ml)	= intrathorakales Gasvolumen
FRC	(ml)	= funktionelle Residualkapazität
R_t	(cm H_2O/(l/s))	= totale Resistance
PaO_2	(mmHg)	= arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAO_2	(mmHg)	= alveolarer Sauerstoffpartialdruck
$AaDO_2$	(mmHg)	= Alveolo-arterielle Sauerstoffdruck-differenz
$PaCO_2$	(mmHg)	= arterieller Kohlensäurepartialdruck
$PACO_2$	(mmHg)	= alveolarer Kohlensäurepartialdruck
$aADCO_2$	(mmHg)	= arterio-alveolare Kohlensäuredruck-differenz
MAK	(mg/m^3 bzw.ppm)	= Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MIK	(mg/m^3 bzw.ppm)	= Maximale Immissons-Konzentration
IW	(mg/m^3 bzw.ppm)	= Immissonswert
ppb		= parts per billion
ppm		= parts per million
pHa		= arterielle Wasserstoffionenkonzen-tration
$\bar{x}$		= Mittelwert
s_x		= Standardabweichung des Einzelwertes
$s_{\bar{x}}$		= Standardabweichung des Mittelwertes
p		= Irrtumswahrscheinlichkeit
R		= Raucher
NR		= Nichtraucher

3. ERGEBNISSE

3.1 Kontrollen (Abbildung 2 und Tabelle 3)

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 2 und 3 sowie in der Tabelle 3 dargestellt. Da sich der alveolare O_2- und CO_2-Partialdruck (PAO_2 und $PACO_2$), der arterielle CO_2-Partialdruck ($PaCO_2$), die arterielle Wasserstoffionenkonzentration (pHa) und das intrathorakale Gasvolumen (IGV) in allen Untersuchungsserien nicht signifikant änderten, sind diese Größen nicht weiter aufgeführt.

Die p-Werte sind bei der Beschreibung der Ergebnisse nur für den Auswertungsmodus I angegeben und finden sich in der Tabelle 3 für beide Verfahren.

Die Ergebnisse in den beiden Kontrollserien waren im Mittel praktisch identisch. In Abbildung 2 ist das Ergebnis der Kontrollserie 1 dargestellt:
Danach wurden unter den standardisierten Versuchsbedingungen nach 1, 2, 3 und 4 Stunden keine signifikanten Änderungen des arteriellen O_2-Partialdruckes (PaO_2) und der Strömungswiderstände in den Atemwegen (R_t) beobachtet ($p > 0,1$).

In allen Untersuchungsserien änderten sich bei Vergleich mit den Ausgangswerten bzw. den Kontrollserien die nachstehend aufgeführten Funktionsgrößen nicht signifikant ($p > 0,1$):
alveolarer O_2 - und CO_2 - Partialdruck (PAO_2 und $PACO_2$), arterieller CO_2 - Partialdruck ($PaCO_2$), arterielle Wasserstoffionenkonzentration (pHa) und das intrathorakale Gasvolumen (IGV).

3.2 Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 (Abbildung 2 und Tabelle 3)

Nach einer zweistündigen Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 nahm der PaO_2 um 8 mm Hg von im Mittel 89,6 $\pm$ 1,8 auf 81,6 $\pm$ 1,8 mm Hg signifikant ab ($p < 0,01$). In der Erholungsphase stieg das PaO_2 wieder auf 87,8 $\pm$ 2,1 mm Hg an. Da sich das alveolare PO_2 im

Verlaufe des Versuchs nicht änderte, stieg die alveolo-arterielle O_2-Druckdifferenz ($AaDO_2$) entsprechend der Abnahme des PaO_2 signifikant an ($p < 0,01$). Die Strömungswiderstände in den Atemwegen stiegen nach zweistündiger Exposition von im Mittel 1,51 ± 0,19 cm $H_2O/(l/s)$ auf 2,41 ± 0,39 cm $H_2O/(l/s)$ an ($p < 0,01$). Die Strömungswiderstände blieben auch während der einstündigen Erholungsphase erhöht ($p < 0,01$). Das intrathorakale Gasvolumen (IGV) änderte sich im Verlaufe des gesamten Versuches nicht ($p > 0,1$).

Die beobachteten signifikanten Unterschiede gelten auch für die strengeren Bedingungen der statistischen Auswertung (II).

3.3 Exposition gegenüber 0,1 ppm O_3 (Abbildung 2 und Tabelle 3)

Nach einer zweistündigen Exposition gegenüber 0,1 ppm O_3 fiel der PaO_2 bei 9 der 11 Probanden um mehr als 5 mm Hg ab, und bei 7 Probanden nahm die R_t um mehr als 0,5 cm $H_2O/(l/s)$ zu. Der PaO_2 fiel um 7 mm Hg von im Mittel 84,6 ± 1,3 auf 77,6 ± 1,9 mm Hg ab ($p < 0,01$) und kehrte am Ende der einstündigen Erholungszeit auf den Ausgangswert zurück (84,3 ± 1,8 mm Hg).

Die $AaDO_2$ nahm mit fallendem PaO_2 zu ($p < 0,01$). Die Strömungswiderstände in den Atemwegen waren am Ende der zweistündigen Exposition gegenüber dem Anfangswert erhöht: Die mittlere Zunahme betrug 0,52 cm $H_2O/(l/s)$: von 1,77 ± 0,19 auf 2,29 ± 0,23 cm $H_2O/(l/s)$ ($p < 0,01$); bei diesen 7 reagierenden Probanden lag die O_3-Konzentration etwas höher als 0,1 ppm (= 0,12 ± 0,02 ppm). In der einstündigen Erholungsphase blieb die R_t im Mittel im Vergleich zu den Ausgangswerten erhöht (2,24 ± 0,28 cm $H_2O/(l/s)$). Das IGV änderte sich im gesamten Verlauf des Experimentes nicht signifikant ($p > 0,1$).

Werden die Ergebnisse unter strengeren Kriterien (II) betrachtet, dann ist weder die PaO_2 - Abnahme noch die R_t - Zunahme signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert.

3.4 Exposition gegenüber 5 ppm SO_2 (Abbildung 2 und Tabelle 3)

Nach einer zweistündigen Exposition gegenüber 5 ppm SO_2 nahm der PaO_2 um 6,8 mm Hg von einem Mittelwert von 85,6 $\pm$ 0,9 auf 78,8 $\pm$ 1,5 mm Hg ($p < 0,01$) ab; die Anfangswerte wurden am Ende der Erholungsphase praktisch wieder erreicht (83,9 $\pm$ 0,88 mm Hg) ($p > 0,1$).

R_t und IGV änderten sich während dieses Versuches nicht signifikant ($p > 0,1$). Werden die Ergebnisse unter strengeren Kriterien betrachtet (II), sind die Änderungen des PaO_2 nicht signifikant ($p > 0,1$).

3.5 Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 0,1 ppm O_3 (Abbildung 3 und Tabelle 3)

Die Wirkung einer Kombination aus 5 ppm NO_2 und 0,1 ppm O_3 auf den respiratorischen Gasaustausch war nicht wesentlich stärker als die der einzelnen Komponenten. Der Anstieg der R_t entsprach der bei Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 allein. Die R_t-Werte blieben auch nach der Erholungsphase erhöht ($p < 0,01$). Dies gilt für beide Arten der statistischen Auswertung.

3.6 Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 5 ppm SO_2 (Abbildung 3 und Tabelle 3)

Eine Kombination von 5 ppm NO_2 und 5 ppm SO_2 verstärkte die schon durch das NO_2 alleine verursachte Wirkung auf den PaO_2 und R_t nicht. Der Ausgangswert des PaO_2 wurde aber innerhalb der einstündigen Erholungsphase nicht erreicht. Diese Differenz gegenüber dem Ausgangswert war aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,1$). Dies gilt für beide Auswertungsverfahren.

3.7 Exposition gegenüber 5 ppm NO_2 + 0,1 ppm O_3 + 5 ppm SO_2 (Abbildung 3 und Tabelle 3)

Die Exposition gegenüber einer Kombination aller drei Schadgase in MAK-Konzentration verursachte keine größere Abnahme des PaO_2 als das Einatmen von NO_2 allein oder von NO_2 in Kombination mit O_3 oder SO_2 ($p < 0,01$). Die mittlere PaO_2-Abnahme betrug 7,4 mm Hg: von 86,1 $\pm$ 1,29 auf im Mittel 78,8 $\pm$ 1,24 mm Hg ($p < 0,01$). Die Normalisierung war jedoch wie bei dem NO_2/SO_2-Versuch verzögert: Am Ende der einstündigen Erholungszeit betrug der PaO_2-Wert nur 82,0 $\pm$ 1,54 mm Hg. Auch hier ist die Differenz gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant, da sie 5 mm Hg nicht überschreitet ($p > 0,1$). Die Strömungswiderstände in den Atemwegen (R_t) stiegen während der Exposition deutlich an: von im Mittel 1,7 $\pm$ 0,37 um 0,9 auf 2,59 $\pm$ 0,54 cm $H_2O/(l/s)$ ($p < 0,01$); sie stiegen auch während der einstündigen Erholungsphase noch weiter auf 2,81 cm $H_2O/(l/s)$ an. Für PaO_2 und R_t sind die Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten nach beiden statistischen Auswerte-Verfahren am Ende der zweistündigen Expositionsphase signifikant, bei den Strömungswiderständen in den Atemwegen auch am Ende der einstündigen Erholungsphase.

3.8 Exposition gegenüber 0,1 mg/m^3 NO_2 + 0,05 mg/m^3 O_3 + 0,3 mg/m^3 SO_2 (Abbildung 3 und Tabelle 3)

Nach einer zweistündigen Exposition gegenüber einem Gemisch von NO_2, O_3 und SO_2 in MIK-Konzentrationen konnte kein Einfluß auf den arteriellen PO_2 oder die Strömungswiderstände in den Atemwegen beobachtet werden. Die Änderungen entsprechen den Schwankungen in den Kontrollen ($p > 0,1$).

4. DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, daß eine zweistündige Exposition gegenüber 5 ppm NO_2, 0,1 ppm O_3 und 5 ppm SO_2 allein oder in Kombination einen nachteiligen Effekt auf die Lungenfunktion des gesunden Menschen haben kann. Die biologische Antwort

auf die Inhalation der 3 Schadgase ist dabei relativ einheitlich: Die Abnahme des arteriellen PO_2 von ca. 7 bis 8 mm Hg weist darauf hin, daß Reizgase in geringen Konzentrationen eine ähnliche Reaktion an der Lunge auslösen. Diese PaO_2- Abnahme geht bei Inhalation der Schadgase NO_2 und O_3 im MAK-Wert-Bereich mit einem geringgradigen Anstieg der Atemwegswiderstände einher, der bei gesunden Probanden üblicherweise zwischen 0,5 und 1,0 cm, $H_2O/(l/s)$ liegt.

SO_2 zeigte in MAK-Konzentrationen keine eindeutige Auswirkung auf die Atemwegswiderstände.

Obwohl in der Literatur weitgehende Übereinstimmung darüber besteht, daß es zu Veränderungen der Lungenfunktion kommt, wenn diese Schadgase in MAK- oder größeren Konzentrationen eingeatmet werden, stehen u.a. doch noch 4 für die Beurteilung der Schadgase wesentliche Punkte zur Diskussion:

1. Der Konzentrationsbereich, in welchem erste Veränderungen der Lungenfunktion zu beobachten sind, d.h. Bestimmung der Konzentration, die zu keinen Veränderungen mehr führt ('no effect level').

2. Wirkungen in Konzentrationsbereichen festzustellen, bei denen die üblichen Lungenfunktionsteste wegen ungenügender Empfindlichkeit keine Wirkungen anzeigen;

3. die Frage, ob die beobachteten Veränderungen der Lungenfunktion durch Reflex-Bronchokonstriktion oder durch Mediatoren, wie z.B. Histamin, ausgelöst werden. Letzteres könnte zu einem Mikroödem der Bronchialschleimheit bzw. des Interstitiums führen

und

4. die Frage, ob und gegebenenfalls wie man aus den Veränderungen bei akuten Expositionen das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Atemwegserkrankung abschätzen kann.

ad 1.
Der Beginn einer signifikanten Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen nach kurzfristiger Exposition gegenüber NO_2 (15 Minuten - 2 h) wurde von verschiedenen Untersuchern im Bereich zwischen 1,5 und 2,5 ppm angegeben (4, 38, 40).

BATES et.al. (3), HAZUCHA et.al. (29) und HACKNEY et.al. (26) fanden eine signifikante Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen bei 2-stündiger O_3-Expositionen gegenüber 0,37 ppm (725 $\mu g/m^3$) O_3; bei o,25 ppm (490 $\mu g/m^3$) O_3 (26) wurde keine Wirkung festgestellt. GOLDSMITH et.al. (24) stellten eine Zunahme der Strömungswiderstände bei 2 von insgesamt 4 Probanden fest, die gegenüber 0,1 ppm (196 $\mu g/m^3$) O_3 für die Dauer von einer Stunde ausgesetzt waren; bei 1 ppm (1960 $\mu g/m^3$) reagierten alle 4 Probanden mit einer Zunahme. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, daß es zu einer Zunahme der Atemwegswiderstände und zu einer Abnahme des arteriellen PO_2 bei ähnlich niedrigen Konzentrationen (0,12 ppm) kommen kann.

Sucht man nach Gründen für die unterschiedlichen O_3-Konzentrationen, bei denen Veränderungen festgestellt wurden (obwohl der experimentelle Aufbau und die Durchführung dieser Untersuchungen sehr ähnlich waren), kann u.a. bei den Probanden von HACKNEY et.al. (26) eine verminderte Sensibilität wegen chronischer Oxidantien-Vorbelastung im Bereich von Los Angeles angenommen werden. Darauf deutet auch eine Vergleichsstudie von HACKNEY et.al. (27) an Probanden aus Montreal und Los Angeles hin, die tatsächlich unterschiedlich mit Veränderungen der Lungenfunktion auf die O_3-Exposition reagierten. Von daher sind die vorliegenden Studien nur mit Einschränkungen vergleichbar.

Zahlreiche Untersucher haben nach kurzzeitiger Inhalation von SO_2-Konzentrationen über 5 ppm (9 mg/m^3) eine Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen beschrieben (18, 19, 20). Berichte über die akute Wirkung bei den MAK-Konzentrationen von 5 ppm oder darunter zeigen ein sehr variables Bild, wobei diese Untersuchungen wegen des oft sehr unterschiedlichen experimentellen

Aufbaus und der unterschiedlichen Durchführung nur bedingt vergleichbar sind und daher von diesen Untersuchungen ein 'no effect level' nicht abgeleitet werden kann (18, 19, 20, 26, 29). Die Kombination von 0,37 ppm (962 $\mu g/m^3$) SO_2 mit 0,37 ppm (725 $\mu g/m^3$) O_3 (3) oder NO_2 + O_3 + SO_2 in MAK-Konzentration, wie in der vorliegenden Untersuchung, führte zu einer verstärkten Wirkung gegenüber dem alleinigen Effekt von O_3 (3) bzw. zu einer verzögerten Erholungszeit im Vergleich zu den Versuchen mit NO_2 + SO_2 und O_3 + NO_2. Allerdings ist die Aussage aus der Untersuchung von BATES et.al. (3) dadurch eingeschränkt, daß die Untersuchungen nicht immer an den gleichen Probanden vorgenommen wurden.

ad 2.
Eine bessere Erfassung der Wirkung von luftverunreinigenden Schadgasen bei Konzentrationen unter dem MAK-Wert, läßt sich möglicherweise durch inhalative Provokation z.B. mit Acetylcholin erreichen.

Es wurde berichtet, daß SO_2 (30) oder NO_2 (43) bei Konzentrationen von 1 ppm (2,6 mg/m^3) für SO_2 und 0,1 ppm (190 $\mu g/m^3$) für NO_2 die Reagibilität des Bronchialsystems auf bronchokonstriktorische Substanzen wie Azetylcholin oder Carbachol steigern. Das trifft auch auf Kombinationsversuche mit NO_2, SO_2 und O_3 in MAK- und MIK-Konzentrationen (41) zu. Diese Untersuchungsergebnisse zeigen einen Weg, Wirkungen in Konzentrationsbereichen noch nachzuweisen, wo die übliche Art der Lungenfunktionsprüfung versagt.

ad 3.
Es gibt Hinweise darauf, daß die Freisetzung von Histamin bei der Auslösung der nach Inhalation von NO_2 beobachteten Änderungen der Lungenfunktion eine Rolle spielt. THOMAS (54) konnte nach akuter Exposition gegenüber niedrigen NO_2-Konzentrationen (0,5 bis 1,0 ppm/ 0,9 bis 1,9 mg/m^3) eine Mastzellendegranulation im Lungengewebe von Ratten nachweisen. Bei Menschen, die für die Dauer von 15 Minuten gegenüber 5 bis 8 ppm NO_2 (9 bis 15 mg/m^3) exponiert waren, zeigte ein Antihistaminikum (Meclastin) eine signifikant protektive Wirkung, während das Vagolytikum Atropin oder eine beta-

stimulierende Substanz (Orciprenalin) eine solche Wirkung nicht hatte (39). Die quantitative Bestimmung des Histamin-Plasmagehaltes vor, während und nach 2-stündiger Inhalation einer Kombination aus NO_2, O_3 und SO_2 in MAK-Konzentrationen ergab aber nur bei der Hälfte der Probanden eine eindeutige Histamin-Freisetzung im Zusammenhang mit der Schadgasexposition (57).

Bis heute ist die Rolle des O_3 als mögliches Histamin freisetzendes Agens noch nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Autoren sind zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen (13, 15, 17).

Nach den Untersuchungen von CHARLES et.al. (12) ist eine durch Histamin ausgelöste Bronchokonstriktion im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Schwefelverbindungen wahrscheinlich.

Die experimentellen Untersuchungen der Lungenfunktion am Menschen haben gemeinsam, daß die beobachtete Reaktion auf die Inhalation von NO_2, O_3 und SO_2 sehr ähnlich ist, d.h. es wird meist nur eine Zunahme des Strömungswiderstandes in den Atemwegen im Bereich zwischen 0,5 und 1,5 cm H_2O/(l/s) oder eine PaO_2-Abnahme um 7 mmHg beobachtet. Diese sehr uniformen und diskreten Veränderungen, die aber auch beim Gesunden gelegentlich zum Verlassen des Normalbereiches führen können, deuten darauf hin, daß alle 3 Schadgase einen ähnlichen Wirkungsmechanismus am Bronchialsystem haben; dennoch mögliche Unterschiede der Wirkung bei NO_2 und O_3 einerseits und SO_2 andererseits können durch unterschiedliche Löslichkeitskoeffizienten und dadurch einen anderen Angriffspunkt im Bronchialsystem bzw. die unterschiedliche Aggressivität bedingt sein.

Als plausible Erklärung für die beobachteten Veränderungen kommt einmal die Bildung eines Mikroödems der Bronchialschleimheut bzw. des Interstitiums durch Histamin-Freisetzung in Frage. Zum anderen kann Histamin aber auch den Tonus der peripheren Bronchialmuskeln, die nicht mehr über den N.vagus beeinflußt werden, steigern. Beide Mechanismen führen zu einer Einengung des Bronchiallumens und so zu einer Vergrößerung der Strömungswiderstände in den

Atemwegen. Die im Vergleich zu den Kontrollversuchen und Ausgangswerten beobachtete Abnahme des PaO_2 deutet darauf hin, daß Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusionsverhältnisses den Gastransport für O_2 in der Lunge behindern. Eine Reflexbronchokonstriktion ist aufgrund der beschriebenen Befunde weniger wahrscheinlich, da dies nach allen Erfahrungen in Bezug auf das Ausmaß der beobachteten Veränderungen zu einer inhomogeneren Reaktion führen würde. Dagegen ist die stärkere Resistance-Zunahme nach Inhalation von Schadgasen in Kombination mit bronchokonstriktorischen Substanzen wie z. B. Acetylcholin wahrscheinlich Ausdruck einer Reflexbronchokonstriktion bei durch die Schadgase verursachter Steigerung der Reagibilität sensorischer Rezeptoren, da hierbei der R_t-Anstieg weit größer ist, als er durch ein Mikroödem der Schleimhaut erklärt werden kann.

ad 4.

Das Risiko der Entwicklung einer chronischen Erkrankung der Atemwege durch Schadgasinhalation läßt sich aus experimentellen Tierstudien ableiten, die z.B. nach einer kurzfristigen Exposition gegenüber 5 ppm (9 mg/m^3) NO_2 strukturelle Änderungen des Kollagens und des Elastins der Lunge zeigten.

Diese Denaturierung von Kollagen und Elastin war reversibel, wie die morphologische Untersuchung 24 Stunden nach Beendigung der Exposition ergab (12). Dagegen zeigten Kaninchen, die gegenüber niedrigeren Konzentrationen von NO_2 (0,25 ppm/470 $\mu g/m^3$) 4 Stunden lang pro Tag für die Dauer von 6 Tagen exponiert waren, elektronenmikroskopisch irreversible, strukturelle Veränderungen im Lungenkollagen (35). Wegen des erhöhten Kollagen- und Elastin-Katabolismus in der Lunge stieg unter NO_2-Belastung auch die Ausscheidung von Hydroxyprolin bei Ratten (NO_2 > 2,5 ppm/ 4,75 mg/m^3) an (34).

Die bei Tieren nach NO_2-Exposition beobachtete Vernetzung von Kollagen- und Elastinfasern macht das Risiko einer chronischen Schadgasexposition augenscheinlich: die beschriebenen Veränderungen ähneln einem beschleunigten Alterungsprozeß, bei dem es normalerweise auch durch Quervernetzung von Kollagen und Elastin zu Makromolekülbildungen kommt. In die gleiche Richtung deutet

die Beobachtung einer verzögerten Reife der Rattenlunge bei Einwirkung von Stickstoffdioxid (23).

Chronische Exposition von Mäusen und Kaninchen gegenüber NO_2 und O_3 führt bei Konzentrationen von 0,8 bis 2,0 ppm (1,5 bis 3,8 mg/m^3) für NO_2 und 0,26 bis 1,0 ppm (510 bis 1963 $\mu g/m^3$) für O_3 zu morphologischen Veränderungen, wie Hypertrophie der terminalen Bronchiolen, Zilienverlust, Abschilferung von Alveolar-Zellen und Verdickung der Alveolarwände und letztlich zu emphysematösen Veränderungen der Lunge (6, 11, 21, 22, 51, 52, 53).

Eine chronische Exposition von Tieren gegenüber SO_2 hat morphologische Veränderungen nur bei höheren Konzentrationen weit oberhalb des MAK-Wertes gezeigt (14).

Neben diesen für NO_2 und O_3 in niedrigen Konzentrationen sicher nachgewiesenen morphologischen Veränderungen steht zusätzlich auch die Kanzerogenität von NO_2, O_3 und SO_2 zur Diskussion. Wenn auch karzinogene und ko-karzinogene Wirkungen von NO_2 bisher noch nicht nachgewiesen werden konnten, so ist die Bildung von Nitrosaminen doch ein potentielles Risiko (16, 46).

Darüber hinaus muß die unter O_3 verminderte Benzpyrenhydroxylaseaktivität und der dadurch verzögerte Benzpyrenabbau beachtet werden, wenn die Frage der Kanzerogenität von luftverunreinigenden Stoffen diskutiert wird (44). SO_2 hat möglicherweise eine ko-karzinogene Wirkung, wie Tierversuche mit Benzpyren bei gleichzeitiger Exposition gegenüber SO_2 ergeben haben (33); die letztere Untersuchung hat jedoch wegen Fehlens geeigneter Kontrollen nur eine beschränkte Aussagekraft.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Vergleicht man die Konzentrationsbereiche von NO_2, O_3 und SO_2, in denen erste Wirkungen bei Kurzzeitexperimenten feststellbar sind, mit der schon natürlich vorkommenden Grundbelastung (0,0025 ppm für NO_2, 0,06 ppm für O_3 und $< 0,02$ ppm für SO_2)

so zeigt sich, daß im MIK-Wert-Bereich Grenzwerte für NO_2 und SO_2 mit einem ausreichenden Sicherheitsfaktor festgelegt werden können. Der MAK-Wert für NO_2 muß nach den Ergebnissen dieser und anderer Untersuchungen revidiert werden: er ist mit 5 ppm (9 mg/m^3) zu hoch angesetzt.

Dagegen fällt beim O_3 auf, daß für die Festlegung von sicheren Grenzwerten im MAK- und MIK-Wert-Bereich nur wenig Spielraum bleibt, insbesondere dann, wenn MIK-Kurzzeitwerte festgesetzt werden sollen, die auch die für dieses Schadgas typischen, dem MAK-Wert häufig überschreitenden Peak-Konzentrationen abdecken. Die O_3-MAK- und MIK-Wert-Konzentrationen können daher nicht wesentlich verschieden sein.

Neben den akuten nachteiligen Wirkungen auf die Lungenfunktion nach einer kurzzeitigen Exposition gegenüber NO_2, O_3 und SO_2 allein oder in Kombination kann das Einatmen dieser Schadgase eine bronchiale Hyperreagibilität auslösen was als Risikofaktor bei der Entstehung chronischer Atemwegserkrankungen angesehen werden muß. Bei NO_2 und O_3 ist nach tierexperimentellen Untersuchungen mit funktionell bedeutsamen, morphologischen Schädigungen insbesondere im Bereich der terminalen Bronchiolen und Ductus alveolares zu rechnen.

Ein Vergleich von humanexperimentellen Untersuchungen mit Expositionen gegenüber NO_2, O_3 und SO_2 verdeutlicht, daß für zukünftige Untersuchungen eine internationale Standardisierung sehr wichtig ist, um zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen:

Es ist unumgänglich, daß derartige Versuche unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen durchgeführt werden.

Darüber hinaus sollte ein standardisierter Expositionsmodus angestrebt werden, der eine Vorphase, eine Expositionsphase und eine Erholungsphase sowie Kontrollserien ohne Schadgasbelastung einschließt.

Um die Versuche an die Bedingungen der Arbeitswelt und des

täglichen Lebens anzupassen, sollte intermittierende körperliche Arbeit in den Versuchsplan mit aufgenommen werden.

Eine Standardisierung der analytischen Nachweismethoden für die Schadstoffe und ein 'Standardprogramm' von lungenfunktionsanalytischen Methoden sollten ebenso in solche Überlegungen mit einbezogen werden, wie auch die inhalative Provokation mit einem bronchokonstriktorischen Agens.

Die individuelle Variabilität der interessierenden funktionsanalytischen Parameter muß bei den einzelnen Probanden bekannt sein, um eine sinnvolle statistische Auswertung vornehmen zu können, die ebenfalls nach einheitlichen Gesichtspunkten erfolgen sollte.

Bei Beachtung solcher Faktoren könnten die Ergebnisse verschiedener Untersucher einheitlich ausgewertet werden. Auf diese Weise käme man eher zu Grenzwerten, die einerseits die Gesundheit in angemessener Weise schützen, andererseits der Industrie nicht unnötige finanzielle Belastungen auferlegen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

An 11 lungengesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 23 und 38 Jahren (2 Raucher) wurde die akute Wirkung von Stickstoffdioxid (NO_2), Ozon (O_3) und Schwefeldioxid (SO_2) auf den respiratorischen Gasaustausch und die Atemmechanik untersucht. Die Probanden wurden in einer feuchte - und temperaturgeregelten Expositionskammer jeweils für 2 h gegenüber 5 ppm NO_2, 0,1 ppm O_3 und 5 ppm SO_2 bzw. einem Gemisch von 5 ppm NO_2 + 0,1 ppm O_3 und 5 ppm NO_2 + 5 ppm SO_2 exponiert. 9 der 11 Probanden wurden zusätzlich mit einem Gemisch aus NO_2, O_3 und SO_2 in MAK- und MIK-Wert-Konzentration belastet. Daneben liefen 2 Kontrollserien unter identischen Bedingungen aber ohne Schadgasbelastung mit. Die interessierenden funktionsanalytischen Größen des respiratorischen Gasaustausches (PaO_2, PAO_2, $AaDO_2$, $PaCO_2$, $PACO_2$, $aADCO_2$ und pHa)

und der Atemmechanik (R_t und IGV) wurden jeweils am Ende einer 1-stündigen Vorphase, 1 bzw. 2 h nach Beginn der Schadgasexposition, und am Ende einer 1-stündigen Erholungsphase bestimmt.

Kriterien für die statistische Auswertung waren:

a) Abnahme des arteriellen PO_2 um $\geq$ 5 mm Hg und Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen um $\geq$ 0,5 cm $H_2O/(l/s)$(I).

b) Abnahme des arteriellen PO_2 um $\geq$ 5 mm Hg und Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen um $\geq$ 0,5 cm $H_2O/(l/s)$ und zusätzlich Abweichen um den gleichen Betrag aus dem individuellen Streubereich (II).

Je nachdem, welche Kriterien bei der Auswertung angewendet werden, ergeben sich folgende Aussagen:

1. Bei Anwendung der strengeren Kriterien (II) zeigt sich in allen Serien, in denen NO_2 in MAK-Wert-Konzentration inhaliert wird, im Vergleich zu den Ausgangswerten ein signifikanter Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und eine signifikante Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen.

2. Die Kombination von $NO_2 + O_3$, $NO_2 + SO_2$ oder $NO_2 + O_3 + SO_2$ zeigt im Mittel keine signifikant stärkere Wirkung auf den respiratorischen Gasaustausch oder die Atemmechanik als die Inhalation von NO_2 allein. Im Gegensatz zu den Einzelversuchen steigen die Strömungswiderstände jedoch auch während der Erholungsphase noch geringfügig weiter an und der PaO_2 erreicht nach 1 h im Mittel seinen Ausgangswert nicht; der Unterschied zum Ausgangswert ist aber nicht signifikant.

3. Die Exposition gegenüber einem Gemisch von NO_2, O_3 und SO_2 in MIK-Wert-Konzentration zeigt im Vergleich zur Vor- und Erholungsphase und auch zu den Kontrollen keinen signifikanten Einfluß auf die untersuchten Größen des respiratorischen Gasaustausches und der Atemmechanik.

4. Werden die weniger strengen Kriterien (I) bei der statistischen Auswertung angewendet, so zeigt sich in allen Serien ein signifikanter PaO_2-Abfall und - außer in der SO_2-Serie - auch eine signifikante Zunahme der Strömungswiderstände in den Atemwegen.

Aus den Ergebnissen wird geschlossen, daß die Schadgase NO_2, O_3 und SO_2 in MAK-Wert-Konzentration nachteilige Wirkungen auf die Lungenfunktion haben. Insbesondere für NO_2 erscheint eine Überprüfung des derzeitigen MAK-Wertes notwendig.

Um die Untersuchungsergebnisse mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichen zu können, wird ein Vorschlag zur Standardisierung kontrollierter, human-experimenteller Untersuchungen gemacht.

7. LITERATUR

1. Amrein, R.
   Keller, R.
   Joos, H.
   Herzog, H.
   Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit der Ganzkörperplethysmographie.
   Dtsch. Med. Wschr. 94, 1785 (1969)

2. Andersen, L.
   Lundqvist, R.
   Jensen, P.L.
   Proctor, D.F.
   Human response to controlled levels of sulfur dioxide.
   Arch. Environ. Health 28, 31 (1974)

3. Bates, D.V.
   Bell, G.M.
   Burkam, C.D.
   Hazucha, M.
   Mantha, I.
   Pengelly, L.D.
   Silverman, F.
   Short-term effects of ozone on the lung.
   J. Appl. Physiol. 32, 176 (1972)

4. Beil, M.
   Ulmer, W.T.
   Wirkung von NO_2 im MAK-Bereich auf Atemmechanik und bronchiale Acetylcholinempfindlichkeit.
   Int. Arch. Occup. Environ. Health 38, 31, (1976)

5. Berges, G.
   Lanser, K.
   Ulmer, W.T.
   Einfluß der Luftfeuchtigkeit auf die Lungenfunktion bei Schwefeldioxidexposition.
   Arbeitsmedizin.Sozialmedizin.Präventivmedizin 10, 17 (1975)

6. Boatman, E.X.
   Frank, R.
   Acute effects of ozone on cats' lungs. II: structural.
   Presented at the American Industrial Hygiene Assoc. Conference; San Francisco, May, 1972

7. Bokhoven, C.
   Niessen, H.J.
   Amounts of oxides of nitrogen and Carbon monoxide in cigarette smoke, with and without inhalation.
   Nature (Lond.) 192, 458 (1961)

8. Breuer, W.
   Eine Neuentwicklung zur automatischen Analyse gasförmiger Luftverunreinigungen.
   VDI-Bericht 149, (1970)

9. Buell, G.C.
Tokiwa, Y.
Müller, P.K.
Lung collagen and elastin denaturation in vivo following inhalation of nitrogen dioxide.
Paper, presented at the 59th Air Poll. Contr. Assoc.
Meeting, San Francisco, June 1966, paper No. 66

10. Casper, H.
Inauguraldissertation
(in Vorbereitung)

11. Castleman, W.L.
Dungworth, D.L.
Tyler, W.S.
Histologically detected enzymatic alterations in rat lung exposed to ozone.
Exp. Mol. Pathol. 19, 402 (1973)

12. Charles, J.M
Menzel, D.B.
Arch. Environ. Health 39, 314 (1975)

13. Cronin, S.R.
Giri, S.N.
Effects of pulmonary irritant on DNA, ATPase activity, and histamine on rat lung.
Proc. Soc. Exp. Bio. and Med. 146, 120 (1974)

14. Dalhamn, T.
Mucus flow and ciliary activity in trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases (SO_2, NH_3, HCHO): A functional and morphologic (Light microscopic and electron microscopic study), with special reference to technique.
Acta Physiol. Scand., Vol. 36, Supplementum No. 123, 1, (1956)

15. Dixon, J.R.
Mountain, J.T.
Role of histamine and related substances in development of tolerance to edemagenic gases.
Toxicology and Applied Pharmacology 7, 756 (1965)

16. Druckrey, H.
Preussmann, R.
Zur Entstehung carcionogener Nitrosamine am Beispiel des Tabakrauches.
Naturwissenschaften 49, 498 (1962)

17. Easton, R.E.
Murphy, S.D.
Experimental ozone preexposure and histamine.
Arch. Environ. Health 15,160 (1967)

18. Frank, N.R.
Amdur, M.O.
Worcester, J.
Whittenberger, J.L.
Effects of acute controlled exposure to SO_2 on respitatory mechanics in healthy male adults.
J.Appl. Phys. 17, 252 (1962)

19. Frank, N.R.
Studies on the effects of acute exposure to sulfur dioxide in human subjects.
Proc. Roy. Soc. Med. 57, 1029 (1964)

20. Frank, N.R.
Amdur, M.O.
Whittenberger, J.L.
A Comparison of the actute effects of SO_2 administered alone or in combination with NaCl particies on the respiratory mechanics of healthy adults.
Int. J. Air Water Pollut. 8, 125 (1964)

21. Freeman, G.
Stephens, R.J.
Crane, S.C.
Furiosi, N.J.
Lesions of the lungs of rats continuously exposed to two parts per million of nitrogen dioxide.
Arch. Environ, Healthy 17, 181 (1968)

22. Freeman, G.
Stephens, R.J.
Coffin, D.L.
Stara, J.F.
Changes in dogs' lungs after long-term exposure to ozon
Arch. Environ. Health 26, 209 (1973)

23. Freeman, G.
Juhos, L.T.
Furiosi, N.J.
Mussendi-Harvey, R.
Weiss, T.H.
Delayed maturation of rat lung in an environment containing nitrogen dioxid
Am. Rev. Res. Dis. 110, 754 (1974)

24. Goldsmith, I.R.
Nadel, I.A.
Experimental exposure of human subjects to ozone.
J. Air Pollut. Assoc. 19, 329 (1969)

25. Haagen-Smit, A.J.
Brunelle, M.F.
Hara, J.
Nitrogen oxide content of smokes from different types of tabacco.
A.M.A. Arch. Ind. Health 20, 399 (1959)

26. Hachney, I.D.
Linn, W.S.
Law, D.C.
Karuza, S.K.
Greenberg, H.
Buckley, R.D.
Pedersen, E.E.
Experimental studies on human health effects of air pollutants. III. Two-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases
Arch. environ. Health 30, 385 (1975)

27. Hackney, J.D.
Linn, W.S.
Karuza, S.K.
Buckley, R.D.
Law, D.C.
Bates, D.V.
Hazucha, M.
Pengelly, L.D.
Silverman, F.
Effects of Ozone Exposure in Canadians and Southern Californians, Evidence for Adaptation?
Arch. environ. Health: in press

28. Hauser, T.R.
Bradley, D.W.
Specific spectrophotometric determination of ozone in the atmosphere using 1.2 - Di-(4-Pyridyl) ethylene.
Anal. Chem. 38, 1529 (1966)

29. Hazucha, M.
Silverman, F.
Parent, C.
Filed, S.
Bates, D.V.
Pulmonary function in man after short-term exposure to ozone.
Arch. environ, Health 27, 183 (1973)

30. Islam, M.S.
Vastag, E.
Ulmer, W.T.
Sulphur-dioxide induced bronchial hyper-reactivity against acetylcholine.
Int. Arch. Arbeitsmed. 29, 221 (1972)

31. Kreisman, H.
Mitchell, C.A.d
Hosein, H.R.
Bouhuys, A.
Effect of low concentrations of sulfur dioxide on respiratory function in man.
Lung 154, 25 (1976)

32. Krekeler, H.
Nieding, G. von
Liese, W.
Muysers, K.
Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut und im Capillarblut des hyperämisierten Ohrläppchens in Norm-, Hyper- und Hypoxie.
Pneumonologie 146, 34 (1971)

33. Laskin, S.
Kuschner, M.
Drew, R.T.
Studies in pulmonary carcinogenesis, in Hanna, M.G., Jr., Nettesheim, P. and Gilbert, J.R., eds.: Inhalation carcinogenesis, AEC Symposium Series, No 18, U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information, Oak Ridge, Tennessee, pp 321-350, (1970)

34. Lindner, J.
Zorn, H.
Das Hydroxyprolin im Urin als Mass für die NO_2-bedingte Kollagenschädigung der Atmungsorgane.
Staub-Reinhaltung der Luft 35, 166 (1975)

35. Müller, P.K.
Hitchcock, M.
Air quality criteria - Toxicological appraisal for oxidants, nitrogen oxides, and hydrocarbons.
J. Air Poll. Contr. Ass. 19,670 (1969)

36. Nadel, J.A.
Tierney, D.F.
Comroe, J.H.
Pulmonary responses to aerosols.
Proc. 3rd Air Pollution Med. Res. Conference, California State Dept, of Public Health, Los Angeles, California, Dec. 9, 1959, 66

37. Nieding, G. von
Krekeler, H.
Smidt, U.
Muysers, K.
Akute Wirkung von 5 ppm NO_2 auf die Lungen- und Kreislauffunktion des gesunden Menschen.
Int. Arch. Arbeitsmed. 27, 234 (1970)

38. Nieding, G. von
Wagner, M.
Krekeler, H.
Smidt, U.
Muysers, K.
Grenzwertbestimmung der akuten NO_2-Wirkung auf den respiratorischen Gasaustausch und die Atemwegswiderstände des chronisch lungenkranken Menschen.
Int. Arch. Arbeitsmed. 27, 338 (1971)

39. Nieding, G. von
Krekeler, H.
Pharmakologische Beeinflussung der akuten NO_2-Wirkung auf die Lungenfunktion von Gesunden und Kranken mit einer chronischen Bronchitis.
Int. Arch. Arbeitsmed. 29, 55 (1971)

40. Nieding, G. von
Wagner, H.M.
Vergleich der Wirkung von Stickstoffdioxid und Stickstoffmonoxid auf die Lungenfunktion des Menschen.
Staub-Reinh. Luft 35, 175 (1975)

41. Nieding, G. von
Wagner, H.M.
Löllgen, H.
Krekeler, H.
Fries, W.
Zur akuten Wirkung von Ozon auf die Lungenfunktionen des Menschen.
VDI-Berichte 270, 123-129 (1977)

42. Nieding, G. von
Krekeler, H.
Löllgen, H.
Ripplinger, E.
Intraindividuelle Variabilität von Lungenfunktionsgrößen im Längsschnitt und ihre Bedeutung für arbeitsmedizinische Untersuchungen.
Praxis Pneumonologie: in Druck

43. Orehek, J.
Massari, P.
Gayrard, P.
Crimaud, C.
Charpin, J
Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of astmatic patients.
J. clin. Invest. 57, 301 (1976)

44. Palmer, M.S.
Exley, H.W.
Coffin, D.L.
Influence of pollutants gases on benzpyrene hydroxylase activity.
Arch. Environ. Health 25, 439 (1972)

45. Saltzman, B.E.
Colorimetric microdetermination of nitrogen dioxide in the atmosphere.
Anal. Chem. 26, 1949 (1954)

46. Sander, J.
Bürkle, G.
Flohe, L.
Aeikens, B.
Untersuchungen in vitro über die Möglichkeit einer Bildung cancerogener Nitrosamine im Magen.
Arzneimittelforschung (Drug.-Res) 21, 411 (1971)

47. Seifert, B.
Wagner, H.M.
Press, H.
Vergleich von Meßverfahren zur Bestimmung von Ozon.
Gesundheitsingenieur 1976, (in Druck)

48. Sim, V.M.
Pattle, R.E.
Effect of possible smog irritants on human subjects.
J. Amer. Med. Ass. 165, 1908 (1957)

49. Smidt, U.
Nerger, K.
Sollwerte - Normalwerte - Referenzwerte - Atemwegs- und Lungenkrankheiten 4, 174 (1976)

50. Snell, R.E.
Luchsinger, P.C.
Effects of sulfur dioxide on expiratory flow rates and total respiratory resistance in normal human subjects.
Arch. Environ. Health 18, 693 (1969)

51. Stephens, R.J.
Freeman, G.
Evans, M.J.
Connective tissue changes in lungs of rats exposed to NO_2.
Paper presented at 10th Annual Hanford Biology Symposium Richland, Washington, June 2-5, 1970

52. Stephens, R.J.
Freeman, G.
Evans, M.J.
Ultrastructural changes in connective tissue in lungs of rats exposed to NO_2.
Arch. Int. Med. 127, 873 (1971)

53. Stephens, R.J.
Freeman, G.
Stara, J.F.
Coffin, D.
Cytological changes in dogs' lungs induced by chronic exposure to ozone.
Amer. J. Pathol. 73, 711 (1973)

54. Thomas, H.V.
Müller, P.K.
Wright, R.
Response of rat lung mast cells to nitrogen dioxide inhalation.
J. Air Poll Contr. Assoc. 17, 33 (1967)

55. Ulmer, W.T.
Reif, E.
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1803 (1965)

56. Ulmer, W.T.
Reichel, G.
Nolte, D.
Die Lungenfunktion.
Thieme, Stuttgart (1970)

57. Wagner, H.M.
Nieding, G. von
Antweiler, H.
Beuthan, A
Biochemical effects after short-term exposure of humans to NO_2, O_3 and SO_2 at MAC-concentrations.
In preparation.

58. West
Gaeke
In VDI-Richtlinie 2451 Blatt 3 (1968)

59. Wilcoxon, F.
Individual comparisons by ranking methods
Biometrics 1, 80 (1945). zit. nach L. Sachs. Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. (1969)

60. DFG - Maximale Arbeitsplatzkonzentration 1977. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung XIII, Bonn-Bad Godesberg

61. Umweltgutachten 1974
Kohlhammer Stuttgart und Mainz 1974

62. VDI-Richtlinie 2310 (1974)

63. VDI-Richtlinie 2468 (1974) } Düsseldorf

64. VDI-Richtlinie 2468 (1975)

65. Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft.
TA-Luft Seite 426 GMBl 1974

8. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Proband	Alter	Größe	Gewicht	R/NR	R_t (cm H_2O / (l/s))		IGV (ml)		PaO_2 (mm Hg)		$AaDO_2$ (mm Hg)		$PaCO_2$ (mm Hg)		$aADCO_2$ (mm Hg)		pHa	
					Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll $\bar{x} \pm s_x$	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll $\bar{x} \pm s_x$	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll $\bar{x} \pm s_x$	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll	Ist $\bar{x} \pm s_x$	Soll
1	24	186	73	NR	1,2 ± 0,3	1,8 ± 1,2	3580 ± 210	3266 ± 653	88,9 ± 3,6	94,8 ± 14,14	19,0 ± 4,4	< 25	41,0 ± 1,8	≥ 36 ≤ 44	2,3 ± 2,0	≤ 4	7,42 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44
2	28	190	75	NR	1,4 ± 0,2	1,8 ± 1,2	5260 ± 220	3391 ± 678	87,2 ± 2,4	95,0 ± 14,14	18,1 ± 4,4	< 25	42,1 ± 2,0	≥ 36 ≤ 44	2,5 ± 2,0	≤ 4	7,40 ± 0,03	≥ 7,36 ≤ 7,44
3	35	165	70	NR	2,1 ± 0,6	1,8 ± 1,2	2720 ± 80	2789 ± 558	85,4 ± 4,1	89,7 ± 14,14	23,3 ± 6,7	< 25	40,8 ± 1,6	≥ 36 ≤ 44	2,5 ± 1,7	≤ 4	7,41 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44
4	38	174	60	NR	1,3 ± 0,2	1,8 ± 1,2	2880 ± 240	3217 ± 643	89,4 ± 3,4	91,6 ± 14,14	16,0 ± 5,1	< 25	39,1 ± 2,0	≥ 36 ≤ 44	1,7 ± 1,3	≤ 4	7,41 ± 0,03	≥ 7,36 ≤ 7,44
5	26	174	65	NR	1,6 ± 0,4	1,8 ± 1,2	3310 ± 120	3054 ± 610	83,9 ± 4,4	94,0 ± 14,14	18,9 ± 6,8	< 25	40,2 ± 3,3	≥ 36 ≤ 44	1,6 ± 1,5	≤ 4	7,41 ± 0,03	≥ 7,36 ≤ 7,44
6	32	185	83	R	1,2 ± 0,3	1,8 ± 1,2	3260 ± 150	3152 ± 630	88,5 ± 5,4	91,5 ± 14,14	19,1 ± 4,4	< 25	39,2 ± 2,5	≥ 36 ≤ 44	2,8 ± 2,2	≤ 4	7,43 ± 0,03	≥ 7,36 ≤ 7,44
7	33	176	68	NR	2,1 ± 0,5	1,8 ± 1,2	3800 ± 130	3131 ± 626	87,9 ± 3,4	92,1 ± 14,14	17,5 ± 5,0	< 25	40,4 ± 1,8	≥ 36 ≤ 44	1,4 ± 1,7	≤ 4	7,41 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44
8	25	183	78	NR	1,4 ± 0,4	1,8 ± 1,2	4540 ± 230	3106 ± 621	82,9 ± 2,6	93,7 ± 14,14	13,5 ± 4,4	< 25	40,4 ± 2,4	≥ 36 ≤ 44	0	≤ 4	7,42 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44
9	30	178	71	NR	1,1 ± 0,3	1,8 ± 1,2	2860 ± 160	3115 ± 623	86,1 ± 3,4	92,7 ± 14,14	28,4 ± 5,3	< 25	37,4 ± 1,2	≥ 36 ≤ 44	2,4 ± 1,9	≤ 4	7,41 ± 0,03	≥ 7,36 ≤ 7,44
10	23	184	65	NR	1,9 ± 0,4	1,8 ± 1,2	3235 ± 115	3229 ± 646	89,3 ± 3,0	95,8 ± 14,14	17,4 ± 6,0	< 25	38,7 ± 1,9	≥ 36 ≤ 44	1,0 ± 1,6	≤ 4	7,43 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44
11	25	172	69	R	2,0 ± 0,3	1,8 ± 1,2	3280 ± 140	2920 ± 584	86,1 ± 4,4	93,5 ± 14,14	19,6 ± 5,3	< 25	38,7 ± 2,3	≥ 36 ≤ 44	2,4 ± 2,1	≤ 4	7,42 ± 0,02	≥ 7,36 ≤ 7,44

Tabelle 1:

Biometrische Daten; Ist- und Sollwerte ($\bar{x} \pm s_x$ soweit angegeben) der Strömungswiderstände in den Atemwegen (R_t), des intrathorakalen Gasvolumens (IGV), des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2), der alveoloarteriellen O_2-Druckdifferenz ($AaDO_2$), des arteriellen Kohlensäurepartialdrucks ($PaCO_2$), der arterio-alveolaren CO_2-Druckdifferenz ($aADCO_2$) und der arteriellen Wasserstoffionenkonzentration (pHa)

		SO_2			NO_2			O_3		
		ppm	mg/m^3	$\mu g/m^3$	ppm	mg/m^3	$\mu g/m^3$	ppm	mg/m^3	$\mu g/m^3$
MAK 1)		5	13	13000	5	9	9406	0,1	0,2	200
MIK 2)	1/2 h	0,38	1	1000	0,11	0,2	200	0,08	0,15	150
MIK	24 h	0,12	0,03	300	0,06	0,1	100	0,03	0,05	50
MIK	1 Jahr	0,04	0,1	100	-	-	-	0,03	0,05	50
TA Luft IW1 3)		0,5	0,14	140	0,06	0,1	100	-	-	-
TA Luft IW2 4)		0,15	0,4	400	0,17	0,3	300	-	-	-

Tabelle 2:

Übersicht der in der BRD geltenden bzw. vorgeschlagenen maximalen Konzentrationen am Arbeitsplatz und in der Umwelt.

1) Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK) nach (60)
2) Maximale Immissionskonzentrationen (MIK) nach (62)
   1/2 h = Mittelwert über 1/2 Stunde
   24 h = Mittelwert über 24 Stunden
   1 Jahr = Mittelwert über 1 Jahr
3) IW1 = Immissionswert für Langzeitwirkungen (65)
4) IW2 = Immissionswert für Kurzzeitwirkungen (66)

	n		Kontrolle	NO_2	O_3	SO_2	NO_2/SO_2	NO_2/O_3	$NO_2/O_3/SO_2$ MAK	$NO_2/O_3/SO_2$ MIK
	11	1	86.6 ± 1.1	89.6 ± 1.8	84.6 ± 1.3	85.6 ± 0.9	86.0 ± 1.3	86.8 ± 1.1	86.1 ± 1.3	84.9 ± 1.9
PaO_2		2	85.5 ± 1.1	83.4 ± 1.6	77.2 ± 2.1	81.0 ± 1.5	78.8 ± 1.2	82.2 ± 1.1	79.4 ± 1.4	85.0 ± 2.2
(mmHg)		3	87.0 ± 1.2	81.6 ± 1.8	77.6 ± 1.9	78.8 ± 1.5	77.6 ± 1.9	79.6 ± 1.2	78.7 ± 1.2	85.9 ± 2.0
		4	87.0 ± 1.3	87.8 ± 2.1	84.3 ± 1.8	83.9 ± 0.9	82.3 ± 1.7	87.3 ± 1.0	82.0 ± 1.5	-
		I	n^x 0	8	9	7	9	10	10	1
			p > 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.01
		II	n^x 0	6	5	5	7	8	8	1
			p > 0.1	< 0.02	> 0.1	> 0.1	< 0.02	< 0.01	< 0.01	> 0.1
	11	1	1.63 ± 0.13	1.51 ± 0.19	1.77 ± 0.19	1.55 ± 0.10	1.51 ± 0.20	1.68 ± 0.21	1.70 ± 0.37	1.69 ± 0.12
R_t		2								
($cmH_2O/(l/s)$)		3	1.74 ± 0.16	2.41 ± 0.39	2.29 ± 0.23	2.02 ± 0.21	2.27 ± 0.29	2.34 ± 0.34	2.59 ± 0.54	1.72 ± 0.14
		4	1.69 ± 0.20	2.59 ± 0.47	2.24 ± 0.28	1.94 ± 0.17	2.29 ± 0.16	2.33 ± 0.36	2.81 ± 0.49	-
		I	n^x 2	8	7	4	9	7	9	1
			p > 0.1	< 0.01	< 0.01	> 0.1	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.1
		II	n^x 2	6	3	0	6	6	6	0
			p > 0.1	< 0.05	> 0.1	> 0.1	< 0.02	< 0.02	< 0.02	> 0.1

Tabelle 3:

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$) von PaO_2 und R_t während der verschiedenen Expositionsphasen (1- Ende der Vorphase; 2 und 3 - nach 1 bzw. 2 h Schadgasexposition; 4 - Ende der Erholungsphase)

Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeiten für 2 verschiedene Bedingungen:

I. PaO_2-Abfall $\geq$ 5 mm Hg bzw. R_t - Anstieg $\geq$ 0,5 cm $H_2O/(l/s)$ und II. zusätzlich Verlassen des mittleren individuellen Streubereiches um $\geq$ 5 mm Hg bzw. $\geq$ 0,5 cm $H_2O/(l/s)$.

n = Zahl der Probanden

n^x = Zahl der unter den Bedingungen I und II signifikant reagierenden Probanden

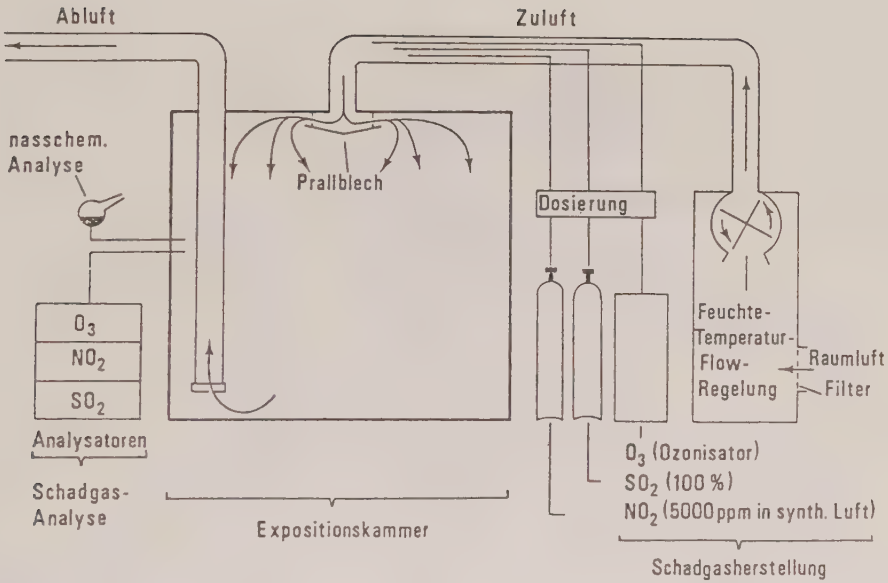

Abbildung 1: Schematischer Versuchsaufbau

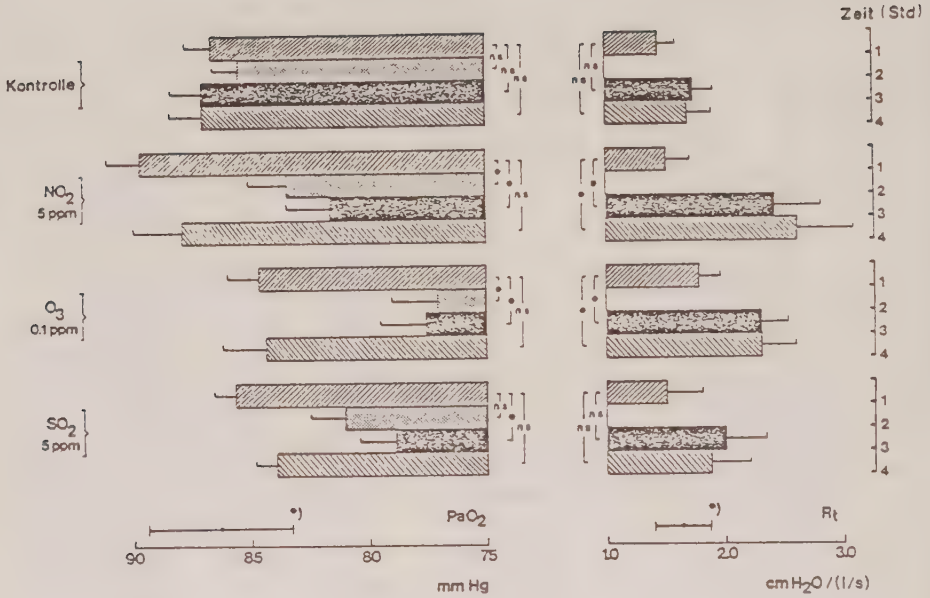

Abbildung 2: Verhalten des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) und der Strömungswiderstände in den Atemwegen (R_L) am Ende der Vorphase (1), nach 1- bzw. 2-stündiger Exposition (2 und 3) und am Ende der Erholungsphase (4) in der Kontrolle und bei Exposition gegenüber NO_2, O_3 und SO_2 in MAK-Wert-Konzentration

* = $p < 0{,}01$ (gilt für den statistischen Auswertungsmodus I; s. Text)

ns = $p > 0{,}1$

*) = $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, berechnet aus den Anfangswerten aller Probanden und aller Versuchsserien

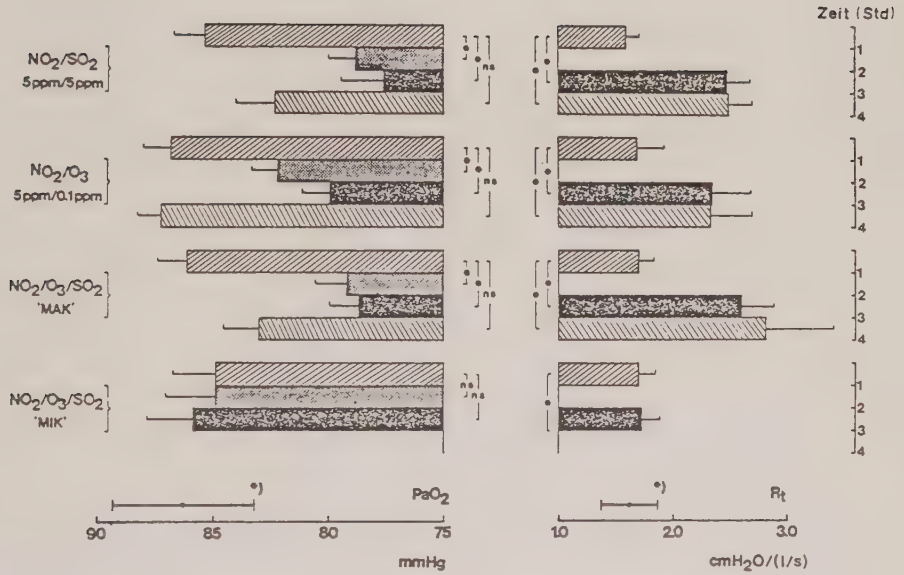

Abbildung 3: Verhalten des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) und der Strömungswiderstände in den Atemwegen (R_t) am Ende der Vorphase (1), nach 1- bzw. 2-stündiger Exposition (2 und 3) und am Ende der Erholungsphase (4) bei Exposition gegenüber einem Gemisch aus NO_2 + SO_2 und NO_2 + O_3 in MAK-Wert-Konzentration sowie einem Gemisch aus NO_2 + O_3 + SO_2 in MAK- und MIK-Wert-Konzentration

* = $p < 0{,}01$ (gilt für den statistischen Auswertungsmodus I; s. Text)

ns = $p > 0{,}1$

*) = $x \pm s_{\bar{x}}$, berechnet aus den Anfangswerten aller Probanden und aller Versuchsserien

Lebenslauf

Als Sohn des Kaufmanns Franz-Heinrich Fries und seiner Ehefrau Lucie geb. Kirchhoff wurde ich am 1. Juni 1947 in Höxter/Weser geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und des neusprachlichen Gymnasiums Fabritianum in Krefeld-Uerdingen legte ich am 4. Juli 1967 die Reifeprüfung ab.

Vom 2.10.1967 bis 30.9.1968 absolvierte ich einen verkürzten Grundwehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr.

Da ich nach Ableistung eines Krankenpflegepraktikums vom 15.10.68 bis 31.12.68 im Marienhospital Orsoy (Ndrh) noch keine Zulassung zum Studium der Medizin erhielt, studierte ich zunächst Psychologie an der Universität Münster.

Im Sommersemester 1970 konnte ich dann das Medizinstudium an der Universität zu Köln aufnehmen.

Vor dem dortigen Prüfungsausschuß bestand ich am 12.7.1977 die ärztliche Prüfung.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Bethanien in 4130 Moers/Ndrh.